

替代治疗在服<sup>131</sup>I后24小时开始,因为在头24小时辐射对肿瘤的损伤足以妨碍<sup>131</sup>I的进一步摄取,故不会因此影响疗效。

### 参 考 文 献

- 1 Harbet JC. Nuclear medicine therapy, Thieme Medical Publishers, Inc. New York, 1987; 37
- 2 Maisay MN. Clinical nuclear medicine. Chapman & Hall Medical, London 1991; P 222-234
- 3 Mazzaferri EL et al. Medicine, 1977; 56; 171
- 4 Black EG et al. Lancet, 1981; ii; 443-445
- 5 Brendel AJ et al. Eur J Nucl Med, 1990; 16; 35
- 6 管昌田. 中华核医学杂志, 1992; 12; 22-23
- 7 Bianchi R et al. J Nucl Med, 1993; 34; 2032-2037
- 8 Van Sorge-Van Boxtel RAJ et al. Nucl Med Commun, 1993; 14; 365-372
- 9 Barsano CP et al. Arch Intern Med, 1982; 142; 763
- 10 Dralle H et al. Acta Endocrinol, 1985; 108; 504
- 11 Rubello D et al. J Endocrinol Invest, 1990; 13; 737-742
- 12 Rubello D et al. J Nucl Med, 1992; 33; 1478-1480
- 13 Pacini F et al. Acta Endocrinol, 1988; 119; 373-379
- 14 管昌田. 国外医学·放射医学核医学分册, 1987; 11; 164-168
- 15 Comtois R et al. J Nucl Med, 1993; 34; 1927-1930
- 16 Ramanna L et al. Clin Nucl Med, 1985; 10; 687-689
- 17 Pons F et al. Clin Nucl Med, 1987; 12; 644-647
- 18 Charkes ND et al. J Nucl Med, 1990; 31; 147-153
- 19 Muller SP et al. J Nucl Med, 1990; 31; 407
- 20 Brendel AJ. J Nucl Med, 1988; 29; 1515-1520
- 21 Girelli ME et al. Eur J Nucl Med, 1985; 10; 252-254
- 22 Moser E et al. Nucl Med Commun, 1988; 9; 262-266
- 23 Elgazzar AH et al. Nucl Med Commun, 1993; 14; 96-103
- 24 Venuta S et al. J Nucl Med, 1979; 23; 163-166
- 25 Ling M et al. J Nucl Med, 1986; 27; 887
- 26 Hoefnagel CA et al. J Nucl Med, 1986; 27; 1854-1857
- 27 Iida Y et al. J Nucl Med, 1991; 32; 2098-2100
- 28 Caner B et al. J Nucl Med, 1992; 33; 319-324
- 29 Cumali A et al. Clin Nucl Med, 1992; 17; 171
- 30 McEwan AJB et al. J Nucl Med, 1991; 32; 921
- 31 Salabe GB. J Nucl Med Alli Sci, 1990; 34; 304-308
- 32 Nagataki S. 国外医学·放射医学核医学分册, 1989; 13; 81-82
- 33 Fairweather DS et al. Clin Endocrinol, 1983; 18; 563
- 34 管昌田. 分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I治疗方案(讨论稿). 第二届全国核素治疗研讨会论文汇编, 1993.
- 35 Mazzaferri EL et al. Am J Med, 1981; 70; 511
- 36 Andreoli M et al. Advances in thyroid neoplasia. Rome, Field Education of Italia, 1981; 341

(收稿日期: 1994-11-17)

## 骨髓显像诊断肿瘤转移灶的进展

上海建工医院(上海, 200083) 沈钰如 综述

上海市第六人民医院(上海, 200233) 马寄晓 审校

**摘要:**乳腺癌、肺癌和前列腺癌等肿瘤病人常有骨髓转移, 比骨转移出现更早。本文介绍骨髓显像诊断肿瘤转移的放射性药物和临床应用效果。与X线检查和核素骨显像相比, <sup>99m</sup>Tc标记的抗粒细胞单克隆抗体骨髓显像, 能更早更多地检出肿瘤转移灶。预期本法将得到广泛应用。

**关键词:** 肿瘤转移 骨髓显像 骨显像 X线检查 对比研究

早期检出恶性肿瘤转移灶,对诊断分期和制订治疗方案有重要意义。正常人的骨髓重量是1 600~3 600克,其血流特征有利于肿瘤细胞转移灶形成。据文献报告,用骨髓穿刺和特异染色方法证实,乳腺癌病人在手术时10%~45%已有肿瘤细胞转移;小细胞肺癌病人诊断时17%~23%已有骨髓转移<sup>[1~3]</sup>。但是,骨髓穿刺只能在少数部位取少量标本,不能反映全身的骨髓情况。核素骨显像方法探查转移性骨肿瘤有很高的灵敏度,能查出X线片阴性的转移灶,但特异性较差,创伤和感染等会导致显像阳性。

骨和骨髓的供血都是通过营养血管和骨膜的毛细血管,所以骨髓是形成骨转移灶的基础和土壤。骨髓转移比骨转移出现更早。本文介绍近年来用核医学方法探查恶性肿瘤骨髓转移灶的放射性药物及其临床应用效果。

### 1 <sup>99m</sup>Tc-胶体

<sup>99m</sup>Tc标记硫化胶体是临床常用的放射性药物,静脉注射后由网状内皮细胞摄取,其中肝摄取占70%,脾摄取约10%,骨髓摄取15%~20%,可用 $\gamma$ 相机显像。近年来采用人血白蛋白制备的毫微米胶体微粒(nanocolloid),骨髓组织摄取的比例较高。显像剂量为<sup>99m</sup>Tc 370~550MBq,注射后20~30分钟做全身或局部骨髓显像。

肿瘤转移灶表现为正常的能摄取胶体的骨髓组织被肿瘤组织取代,形成“冷”的放射性缺损区。此外,还可见骨髓延伸(bone marrow extension),即骨髓显像超过股骨和肱骨的近端三分之一,为代偿性造血增强表现。骨髓延伸可分为三级:0级为放射性摄取限于股骨近端1/3,1级为股骨中间1/3有放射性,2级为达到远端1/3。

Lentle等<sup>[4]</sup>用本法检查200例肿瘤病人,发现16例(8%)有骨髓转移,其中4例的X线片阴性,2例传统骨显像阴性。作者认为,应用<sup>99m</sup>Tc-胶体行肝脾显像时加做骨髓显像,可进

一步提高诊断乳腺癌和肺癌转移灶的效果,灵敏度达到0.80,特异性为0.98,诊断准确性为0.97。Widding等<sup>[6]</sup>用<sup>99m</sup>Tc-胶体骨髓显像检查19例肺癌病人:3例(16%)有骨髓转移,表现为放射性缺损;另2例有骨髓延伸。作者还用<sup>99m</sup>Tc-胶体检查50例淋巴瘤病人,并与磁共振显像作比较,发现两法检出的腰椎和骨盆的转移灶有相符的,也有不符的。作者指出,核素骨髓显像和磁共振显像是互为补充的检查骨髓转移灶的方法<sup>[6]</sup>。

Wood<sup>[7]</sup>报告,一例62岁乳腺癌病人临床无转移可疑,因肝功能损害而做核素胶体显像时发现骨髓转移灶,但X线CT检查阴性。Kim<sup>[8]</sup>认为,核素骨显像图有可疑转移灶的病人,加做骨髓显像能清楚地鉴别正常还是确有转移。

<sup>99m</sup>Tc-胶体骨髓显像方法的优点是<sup>99m</sup>Tc-胶体制备比较简便、容易推广,缺点是肝和脾的网状细胞大量摄取放射性而掩盖脊柱的骨髓病变。

### 2 <sup>111</sup>In-氯化铟和<sup>111</sup>In标记自身白细胞

<sup>111</sup>InCl<sub>3</sub>74~148 MBq静脉注射后,与血浆运铁蛋白结合,能使骨髓显像,其机制不详。从实验资料看,骨髓受5Gy照射后就不能摄取铁,但还能摄取<sup>111</sup>In。与<sup>99m</sup>Tc-胶体相比,肝脾摄取<sup>111</sup>In的比例较少。

近几年来,在广泛应用<sup>111</sup>In标记自身白细胞做感染脓肿显像时,发现无感染的恶性肿瘤也能显像<sup>[10~12]</sup>,可能是肿瘤本身有白细胞浸润<sup>[13]</sup>。

Paestro等<sup>[9]</sup>用<sup>99m</sup>Tc-硫化胶体和<sup>111</sup>In标记白细胞两种方法观察了4例正常人,肝、脾和骨髓三者的放射性计数分布如下:<sup>99m</sup>Tc-胶体法是8:1:1,<sup>111</sup>In标记白细胞法是1.5:1:7,所以<sup>111</sup>In标记白细胞是骨髓显像的较好方法。

骨髓转移在<sup>111</sup>In标记白细胞骨髓显像的表现可以是“冷”的放射性缺损区,即不能摄取<sup>111</sup>In-白细胞的肿瘤组织取代了正常骨髓;也可

表现为“热”区,即肿瘤转移灶能聚集白细胞。

Axellson 等<sup>[14]</sup>用<sup>111</sup>In 标记白细胞骨髓显像检查61例病人:骨髓与本底的计数比为14.6,但肝脾摄取仍多;骨髓与肝的放射性计数比是0.12;骨髓与脾的计数比是0.26。所以,本法与胶体显像相比无肯定的优点。<sup>111</sup>In 的物理性能虽好,但需加速器生产,价格昂贵,半衰期仅2.8天,不便运输,较难推广。

### 3 <sup>99m</sup>Tc 标记抗粒细胞单克隆抗体

抗粒细胞单克隆抗体是从小鼠中制备而得的,属 IgG,这种抗体具有与非特异性交叉抗原(NCA)结合的能力,还具有抗癌胚抗原(CEA)的性能。人体的粒细胞白细胞的胞浆和白细胞表面都存在非特异性交叉抗原,每个粒细胞上有 $2 \times 10^5$ 个抗原位置。红细胞和生成血小板的巨核细胞不具备 NCA。用小鼠制备的抗 NCA 单克隆抗体与粒细胞结合的亲和力很高<sup>[3~16]</sup>。制成的冻干抗体0.5~1mg 用<sup>99m</sup>Tc 淋洗液740~1480MBq 和微量氯化亚锡复溶后,标记效率超过95%。抗体复溶时要谨慎操作,避免产生泡沫,以使标记效率更好<sup>[16]</sup>。

取300 MBq <sup>99m</sup>Tc 标记抗体行静脉注射后3~6小时用 $\gamma$ 相机取头、胸、骨盆、四肢等部位做骨髓显像。中心区计数50~100万,四肢计数25万。显像前嘱病人排尿,可减少膀胱干扰。整个检查约需45~60分钟。

骨髓中的粒细胞数量是周围血的50~100倍。注射抗粒细胞单克隆抗体后,90%血液循环中的粒细胞带有抗体,但并不损害粒细胞的正常功能。用本法显像时,骨髓的放射性计数比胶体显像时高2~4倍。

静脉注射抗体后10和60分钟时,血液中的放射性活度是注射量的85%和20%,5小时后全身的放射性活度有18%~21%位于肝,8.5%位于脾。脾脏摄取放射性增多是髓外造血表现<sup>[17]</sup>。

按每次显像注射300MBq <sup>99m</sup>Tc 标记 NCA 抗体计算,肝的辐射剂量是6.5mGy,脾是8.7

mGy,骨髓是8.8mGy,全身剂量为1.5mGy<sup>[3]</sup>。肿瘤转移灶的骨髓显像表现和<sup>99m</sup>Tc-胶体法相似,也是局部放射性减少或缺损,同时可伴代偿性骨髓延伸。

Duncker 等用德国生产的代号为BWMcAb 的抗粒细胞抗体做骨髓显像,检查了32例因有骨痛和血清 AKP 增高而疑有骨转移的乳腺癌病人,发现25例(78%)有骨髓转移,而用<sup>99m</sup>Tc-膦酸盐骨显像仅能检出17例(53%),其中12例骨髓显像检出的病灶数比传统骨显像多。骨显像正常而骨髓显像阳性的病例中已证实6例确实有转移,另2例骨髓显像分别检出1和2个病灶,至报告时尚未肯定是否属阳性<sup>[16]</sup>。

Reske 等<sup>[18]</sup>用<sup>99m</sup>Tc-NCA 95/CEA 抗体300±20MBq 做骨髓显像,在141例肿瘤病人中共查出305个骨髓转移灶。其中,阳性率最高的是乳腺癌,随后是多发性骨髓瘤、前列腺癌、肺癌和淋巴瘤。与<sup>99m</sup>Tc-MDP 骨显像相比,骨髓显像的阳性率大致高一倍,差异非常显著。与 X 线检查相比,骨髓显像检出的305个转移灶中,X 线平片仅有148个阳性。在平片阴性的157个病灶中,X 线 CT 阳性56个,阴性101个,但 CT 又比骨髓显像多发现14处转移。

Rilinger 等<sup>[19]</sup>用代号为<sup>99m</sup>Tc-BW250/183 的抗粒细胞抗体400 MBq 做骨髓显像,在23例实质性肿瘤病人中共发现57个骨髓转移灶,而用<sup>99m</sup>Tc-胶体骨髓显像仅能检出40个转移灶。

Berna 等<sup>[20]</sup>观察了5例经抗雄激素治疗六个月的前列腺癌病人。用<sup>99m</sup>Tc-MDP 骨显像仅见1例转移灶缩小,而骨髓显像见4例原来在治疗前呈放射性缺损的部位,又重新出现骨髓再生,能摄取放射性。其中3例明显好转,1例轻度好转,与临床资料相符。

近两年来,用<sup>99m</sup>Tc 标记抗粒细胞抗体骨髓显像检查恶性肿瘤转移灶的应用逐渐增多<sup>[22~23]</sup>,诊断效果接近磁共振显像<sup>[24]</sup>。但大系列资料尚少。

抗粒细胞单克隆抗体骨髓显像的缺点是不能显示肢体远端无造血骨髓区的转移灶。粒性

白血病患者的粒细胞可能缺乏抗原,会出现阴性结果。从理论上讲,注射从小鼠制备的抗体可能使人体产生抗小鼠蛋白的抗体。在一组141例资料中,做骨髓显像后 $5.6 \pm 3.1$ 个月仅4例出现人抗鼠蛋白抗体阳性,3例可疑阳性<sup>[11]</sup>。也有报告认为,40%病人出现短暂人抗鼠蛋白抗体阳性,但未见过敏反应,最多的已注射过3次抗体做骨髓显像<sup>[21]</sup>。放射治疗后出现的骨髓显像缺损怎样与肿瘤转移相鉴别,还有困难。尽管如此,<sup>99m</sup>Tc标记抗粒细胞单克隆抗体骨髓显像检出骨髓转移灶的阳性率超过X线平片和核素骨显像,也超过X线CT。只要抗体制备做到商品化,就能推广应用,从而对多种恶性肿瘤的分期和治疗方案的制订产生重要影响。

用<sup>52</sup>Fe和PET做骨髓显像的资料较少<sup>[3]</sup>,尚难推广,不再赘述。

参 考 文 献

- 1 Redding HW et al. Lancet, 1983; 2: 1271-1274
- 2 Kamby C et al. Cancer, 1987;60: 1306-1310
- 3 Resks SN. Eur J Nucl Med, 1991; 18:203
- 4 Lentle BC et al. J Nucl Med, 1987; 28:184-187
- 5 Widding A et al. J Nucl Med, 1987; 28:705-706
- 6 Widding A et al. Eur J Nucl Med, 1990; 16; 717
- 7 Wood RM. J Nucl Med, 1987; 28; 1640
- 8 Kim CK et al. J Nucl Med, 1991; 32; 1083
- 9 Palestro C et al. J Nucl Med, 1987; 28; 574
- 10 Sfanikianakis GN et al. Am J Roentgenol, 1982; 139;601-605
- 11 Fortner A et al. Am J Roentgenol, 1986, 146; 612-623
- 12 Schmidt KG. J Nucl Med, 1988; 29; 419
- 13 Wahner-Roedler DL. J Nucl Med, 1990; 31; 1543-1547
- 14 Axellson B et al. Clin Nucl Med, 1990; 15; 473
- 15 Duncker C et al. J Nucl Med, 1990; 31; 1450-1455
- 16 Reske SN Buell U. Eur J Nucl Med, 1991; 17;38
- 17 Becker W et al. Eur J Nucl Med, 1988;14;523
- 18 Reske SN et al. J Nucl Med, 1990; 31;751
- 19 Rilinger N et al. J Nucl Med, 1990; 31; 1588
- 20 Berna LI et al. J Nucl Med, 1991; 32; 1025
- 21 Joseph K et al. Eur J Nucl Med, 1988; 14;367
- 22 Berna L et al. J Nucl Med, 1993; 34; 145p
- 23 Lee MC et al. J Nucl Med, 1993; 34;212p
- 24 Hotze AL et al. J Nucl Med, 1992; 33;914

(收稿日期:1994-05-23)

## 美国药典第23版(1995)放射性药品品种

中国药品生物制品检定所(北京,100050) 夏振民

摘要:收集了美国药典第23版收录的15种放射性核素的41个药品,介绍了美国核药学的主要发展趋势。

关键词:美国药典 放射性药品

美国药典自第15版(1955)首次收录放射性药品标准,即碘<sup>[131]</sup>I化钠溶液,以后逐版增加,至第21版(1985)时已收录16种放射性核素的40个制品,对此笔者曾撰文作了介绍<sup>[1]</sup>。近年来,经过两版即第22和第23版修订,第23版

(1995)收录的放射性核素减为15种、品种增至41个(详见表1),10年中删除4种核素的8个品种(详见表2),增加3种核素的9个品种(详见表1中注有\*\*者)